

HOVON 81: fase II-studie naar tolerantie en effectiviteit van de toevoeging van bevacizumab aan standaardtherapie voor patiënten met AML

Auteurs G.J. Ossenkoppele en B. Löwenberg

Trefwoorden AML, bevacizumab, HOVON 81

(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:308-9)

Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die op oudere leeftijd (>60 jaar) een slechte prognose heeft, resulterend in een 2-jaarsoverleving van 10%. De oorzaken hiervoor zijn gelegen in het feit dat intensievere chemotherapie op deze leeftijd slechter wordt verdragen, onder andere door meer comorbiditeit, maar ook doordat de biologische karakteristieken van AML bij patiënten ouder dan 60 jaar verschillend zijn van die bij jongere patiënten. Ondanks intensivering van de meest gebruikte cytostatica zijn de laatste 2 decennia geen verbeteringen in de prognose opgetreden. Er is dus een dringende behoefte aan andere therapeutische modaliteiten, die gebaseerd zijn op de identificatie van nieuwe targets.

VEGF

Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) is een essentiële regulator van de fysiologische en pathologische angiogenese.¹ Daarnaast stimuleert hij groei, overleving en migratie van leukemiecellen. De vaatdichtheid is toegenomen in het beenmerg van AML-patiënten.² VEGF-receptorexpressie op AML-blasten en VEGF-productie zijn aange- toond.³ Behalve autocriene stimulatie van AML-blasten door VEGF is ook paracrinen stimulatie via stromale cytokines aangetoond.⁴ Op basis van deze data zou targeting van VEGF een nieuwe behandelmodaliteit van AML kunnen zijn.

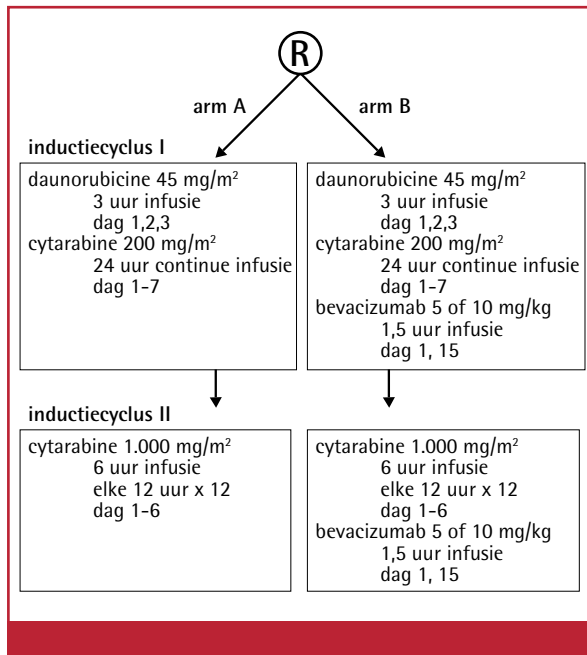
Bevacizumab

Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerde monoklonale antistof, die gericht is tegen alle biologisch actieve vormen van VEGF.⁵ In preklinische in-vivomodellen is dosisafhankelijke inhibitie van tumorgroei aangetoond. Het antilichaam kan veilig gecombineerd worden met chemotherapie, zoals bij verschillende solide maligniteiten is uitgezocht, en is op basis van effectiviteit geregistreerd voor het coloncarcinoom.⁶ De voornaamste bijwerkingen zijn bloedingen, tromboses, hypertensie en proteïnurie.⁷ Bevacizumab 10 mg/kg in combinatie met cytarabine en mitoxantron bij refractaire of recidief-AML is veilig toe te dienen en liet een overall responspercentage zien van 48%, waarvan 33% een complete remissie betrof.⁸

HOVON 81

In de HOVON 81-studie wordt bij patiënten ouder dan 60 jaar met nieuw gediagnosticeerde AML bevacizumab toegevoegd aan een standaard inductieregime.⁹ Het betreft een gerandomiseerde fase II-studie, waarbij gestart wordt met bevacizumab in een dosering van 5 mg/kg. Indien veilig volgens strict gedefinieerde criteria wordt deze dosering verhoogd naar 10 mg/kg i.v. (zie *Figuur 1* op pagina 309).

De primaire eindpunten zijn de veiligheid en tolerantie van de toevoeging van bevacizumab aan een standaard inductieregime en de mate van effectiviteit (gemeten als percentage complete remissie) van de combinatie. Naast de klinische parameters worden ook een aantal biologische studies verricht naar minimalerestziekte detectie en genprofilering. Daarnaast



Figuur 1. Bij patiënten ouder dan 60 jaar met nieuw gediagnosticeerde AML wordt bevacizumab toegevoegd aan een standaard inductieregime. Het betreft een gerandomiseerde studie, waarbij gestart wordt met bevacizumab in een dosering van 5 mg/kg. Indien veilig volgens strict gedefinieerde criteria wordt deze dosering verhoogd naar 10 mg/kg i.v. R=randomisatie.

wordt de vaatdichtheid voor en na de behandeling in een botbiopt bepaald, alsmede het VEGF-gehalte en de receptorexpressie op de AML-blasten.

In totaal zullen 200 patiënten in dit protocol geïnccludeerd worden. Het is een multicenter internationale studie, waarin Belgische en Zwitserse collega's eveneens zullen participeren.

Referenties

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-35.
2. Padro T, Ruiz S, Bieker R, Burger H, Steins M, Kienast J, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:2637-44.
3. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Res* 1999;59:728-33.
4. Fiedler W, Graeven U, Ergun S, Verago S, Kilic N,

Stockschrader M, et al. Vascular endothelial growth factor, a possible paracrine growth factor in human acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;89:1870-5.

5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.

6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

7. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:843-50.

8. Karp JE, Gojo I, Pili R, Gocke CD, Greer J, Guo C, et al. Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-d-arabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. *J Clin Cancer Res* 2004;10:3577-85.

9. www.hovon.nl (bekeken op 14 november 2007).

Ontvangen 30 oktober 2007, geaccepteerd 9 november 2007.

Correspondentieadres

Prof. dr. G.J. Ossenkuppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mailadres: g.ossenkuppele@vumc.nl

Prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog

Erasmus MC, locatie Dijkzigt
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.